Aus der
Paediatrischen Universitäts-Poliklinik in München.
Vorstand: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. C. SEITZ.

Untersuchungen über den Jodstoffwechsel des Kaninchens nach Röntgenbestrahlung der Schilddrüse.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung

der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät der

Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Theodor Dramoff
aus Varna/Bulgarien.

München 1928

Meinen lieben Eltern
und meinem lieben Bruder in
Dankbarkeit gewidmet.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der med. Fakultät der
Universität München.

Referent: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. C. Seitz.

Die Beziehungen zwischen Kropf und Jod waren schon seit alten Zeiten bekannt und man gab den Kropfkranken jodhaltige Substanzen mit gewissem Erfolg. Die Übereinstimmung der Wirkungsweise des Jodes und der Schilddrüsensubstanz bei Kropf hatte Kocher veranlaßt die Frage aufzuwerfen, ob nicht die normale Schilddrüse schon Jod enthalte. Kurz darauf hatte Baumann das normale Vorkommen von Jod in der Schilddrüse der höheren Tiere und des Menschen nachgewiesen, indem er mit Roos einen jodhaltigen organischen Körper als Jodthyrin isolierte. Weiter hat sich Baumann über den Jodgehalt des Jodthyrins beschäftigt und fand einen solchen von 10%. Später zeigte Oswald, daß das Schilddrüsenkolloid Eiweißkörper enthält. Der eine Eiweißkörper ist jodhaltig und gibt nach Einwirkung kochender Mineralsäure als hydrolytisches Spaltungsprodukt das Jodthyrin. Der zweite Eiweißkörper, der in viel geringerer Menge vorhanden ist, ist jodfrei und phosphorhaltig. Andererseits wurde das Jod entgegen der ursprünglichen Angabe von Baumann in nahezu allen menschlichen Organen nachgewiesen, obwohl die Schilddrüse sehr viel reicher an Jod ist, als andere Organe. Seit der Baumann'schen Arbeit wurde der Jodgehalt der Schilddrüse in Bezug auf Alter, Geschlecht, körperlichen Zustand u.s.w. studiert und man hat erkannt, daß der Jodgehalt der Schilddrüse abhängig ist von der Jodzufuhr und daß der Jodgehalt verschiedener Organe, vornehmlich der Schilddrüse durch Zufuhr von jodreicher Nahrung oder von Jodpräparaten schnell und beträchtlich gesteigert werden kann. Die Schilddrüse ist somit ein Aufspeicherungsort des Jodes, das in den Nahrungsmiiteln sich in Spuren findet. In einer Betrachtung, die Bourcet über den biologischen Kreislauf des Jodes angestellt hat, weist er darauf hin, daß die vegetarische Diät

jodreicher ist, als die animalische. Andere Autoren wiesen nach, daß die Pflanzen- und Seetiere relativ jodreich sind. Da die Japaner sich hauptsächlich von Fischen, Land- und Meerespflanzen ernähren, so könnte man a priori annehmen, daß die Schilddrüse erwachsener Japaner jodreicher ist im Vergleich zu der der Europäer, was durch die Untersuchungen von Fukushima bestätigt wurde.

Der Jodgehalt der Schilddrüse erwachsener Europäer schwankt innerhalb ziemlich weiter Grenzen und scheint nach Aesbacher mit der Zunahme des Alters allmählich abzunehmen. Nach seiner Angabe ist der Jodgehalt im Durchschnitt bis zum 25. Lebensjahre 2,34 mg, vom 25—30. Lebensjahre 8,98 mg, bei über 50 Jahre alten Personen 4,6 mg. Auch in den einzelnen Gegenden soll der Jodgehalt verschieden sein. Baumann hatte die Vermutung ausgesprochen, daß zwischen dem Jodgehalt der Schilddrüse und dem Vorkommen von Kröpfen in bestimmten Gegenden ein gewisser Zusammenhang bestehe.

Der Jodgehalt in den Schilddrüsen der Europäer ist auf folgender Tabelle zusammengestellt:

Name der Autoren	Städte	Jodgehalt in mg. in 1 gr d. trock. Drüse	in 1 gr der frisch. Drüse	in der ganz. Drüse
	Freiburg	0,38	0,057	2,5
Baumann	Hamburg	0,83	0,155	3,83
	Berlin	0,90	0,166	6,6
Weiß	Schlesien	0,61	0,104	4,04
Rositzky	Steiermark	0,72	0,198	8,36
Oswald	Schweiz	0,92	0,172	9,23
Jolin	Schweden	1,56	0,278	8,05

Hiernach schwankt der Jodgehalt der menschlichen Schilddrüse zwischen 2,5 und 9,23 mg.

Da die Größe und das Gewicht der Schilddrüse bei den Europäern und Japanern verschieden ist und

da dieser Umstand beim Vergleich des absoluten Jodgehaltes eine wichtige Rolle spielt, so ist der Vergleich der Größe der Drüsen beider Rassen ebenfalls von Bedeutung. Horisawa gibt an, daß das Durchschnittsgewicht der frischen Drüse erwachsener Japaner 15,15 g beträgt und daß es also viel geringer ist, als bei den Europäern. Ferner bleibt nach seiner Angabe das Gewicht der Schilddrüse pro 1 kg Körpergewicht (absolutes Gewicht der Drüse genannt) im normalen Zustand immer unter 1,0 gr. Er verglich ferner das absolute Gewicht der Schilddrüsen erwachsener Europäer, das von Vierordt angegeben wird, und sah, daß dieses absolute Gewicht bei beiden Rassen einander nahe steht, da es bei den Japanern 0,4 gr, bei den Europäern ca. 0,5 gr. ausmacht.

Die folgende Tabelle zeigt uns den Unterschied von Gewicht und Jodgehalt der Schilddrüsen von Europäern und Japanern.

			Jodgehalt in mg		
		Gew. in gr. d. fr. Drüse	in 1 gr der trock. Drüse	in 1 gr der fr. Drüse	in der ganzen Drüse
Europäer:	Minimum	24,76	0,33	0,057	2,50
	Maximum	55,79	1,56	0,278	9,23
	Mittel	39,35	0,84	0,161	6,087
Japaner:	Minimum	7,2	—	0,447	4,693
	Maximum	20,8	—	1,417	17,771
	Mittel	12,63	—	0,860	10,584

Aus dieser Tabelle kann man schließen, daß der Jodgehalt der Schilddrüse bei Japanern größer als dieser bei Europäern ist. Das ist wahrscheinlich auf die jodreichere Nahrung der Japaner zurückzuführen.

Aesbacher und Fukushima haben sich übereinstimend dahin ausgesprochen, daß der Jodgehalt mit der Zunahme des Alters abnimmt.

Auf der folgenden Tabelle von Fukushima ist der Jodgehalt der menschlichen Schilddrüse in verschiedenen Altersstufen wiedergegeben:

Alter und Geschlecht	Gewicht der frischen Drüse	Jodgehalt in mg in d. ganzen Drüse
19 J. w.	7,2	4,982
19 „ m.	8,5	8,866
22 „ w.	10,2	9,305
27 „ w.	18,0	16,342
29 „ m.	12,8	17,771
35 „ m	15,0	9,755
43 „ w.	9,3	5,900
44 „ w.	14,2	8,467
44 „ m.	11,0	11,876
48 „ w.	13,5	13,363
51 „ m.	10.0	14.167
51 „ w.	17,3	9,556
52 „ w.	11,5	12,177
53 „ w.	10,5	4,693
55 „ w.	14,3	14,290
56 „ w.	11.5	8,488
56 „ m.	20,8	15,388
59 „ w.	10,7	7,522
70 „ w.	16,1	10,368

Aus dieser Tabelle geht auch hervor, daß der Jodgehalt bei Frauen größer ist, als bei Männern.

Es beträgt das Gew. d. frisch. Drüse		Jodgehalt in ganzer Drüse
	bei Frauen	
Minimum	8,1	8.476
Maximum	20,8	17,771
Mittel	12,50	11,973
	bei Männern	
Minimum	7,2	4,693
Maximum	18,0	16,342
Mittel	12,6	9,836

Die Jodausscheidung im Harn.

Bevor ich auf die Frage der Harnausscheidung nach Jodgaben eingehe, möchte ich zuerst die normale Harnausscheidung des Jodes beschreiben.

Die normale Jodausscheidung soll nach Fellenberg regelmäßig und in gleichen Mengen erfolgen. Nur die nächtliche Harnjodausscheidung soll eine kleine Depression aufweisen. Sonst wird in gleichen Zeiten stets ungefähr gleich viel Jod abgegeben, während doch

die Einnahme mit der Nahrung stoßweise erfolgt und auch die Verdauung zu gewissen Stunden arbeitet, zu anderen ruht. Die Jodausscheidung ist regelmäßiger als die Harnausscheidung, auf die Flüssigkeitsmenge bezogen. Ferner ist noch nachgewiesen worden, daß der Vormittagsharn am jodreichsten ist.

Aehnliche Beobachtungen bezüglich der normalen Ausscheidung des Jodes im Harne von Kaninchen konnte ich bei meinen Versuchen machen, welche am Laboratorium der Universitäts-Kinderpoliklinik München unter Leitung von Herrn Dr. Maurer erfolgten.

Das Versuchstier wurde mit stets gleicher Kost aus Heu und Rüben gefüttert und für die Dauer des Versuches im Stoffwechselkäfig gehalten. Die Gesamtmenge des gelassenen Harnes wurde täglich gemessen und zur Analyse auf den Jodgehalt verwendet. Wie aus der unten stehenden Tabelle zu sehen ist, gestaltet sich die Jodausscheidung in dem Harn eines normal ernährten Kaninchens wie folgt:

Normale Jodausscheidung:

Harn.

Datum	Ges.-Menge	pro Qualität	Ges.-Gamma	Gamma
1. XII.	220	100	1.1	0,5
2. „	500	100	1,5	0,3
3. „	150	100	0,8	0,5
4. „	225	100	2,9	1,3
5. „	500	75	14,0	2,0
6. „	150	100	4,5	3,0
7. „	305	100	3,0	1,0
8. „	170	100	0,5	0,3
9. „	270	100	0,8	0,3
10. „	375	100	1,9	0,5
11. „	200	100	1,0	0.5

In unserem Versuch zeigte sich eine kleine Schwankung im absoluten Jodgehalt des Harnes am 4.—6. Versuchstage, im übrigen verhält sich die Jodausscheidung gleichmäßig.

Die Jodausscheidung nach einer Jodgabe in Form K.J. erfolgt nicht gleichmäßig, sondern in Schüben (Maurer) und die Dauer der Ausscheidung ist abhängig

von der Größe der aufgenommenen Jodmenge (Roszanegni). Das zu beweisen, dienen die Versuche von Fellenberg nnd Anten.

Fellenberg hat einen Versuch mit einem Kinde gemacht, dem er eine Jodgabe von 5000 Gamma in Form K.J. verabreicht hat. Die Versuchsergebnisse sind die folgenden:

Datum:	Stunde	Zeit nach d. Einnahme	Harn-meng ccm	Jodgeh. d. einz. Prüf., in Gamma	Summe des ausgesch. Jodes	Ausscheidung pro Stunde
Einnahme:						
10. X.	8h	—	—	—	—	—
Ausscheidung:						
	13 10	5.10	278	1130	1130	218
	15 50	7,50	112	480	1610	184
	20h	12h	142	330	1940	78
11. X.	6 45	22,45	551	870	2810	80
	13 15	29,15	185	250	3060	33
	14 50	30,15	107	67	3127	45
	17 20	33,20	190	34	3161	13,6
	20 15	36,15	183	26	3187	8,9
12. X.	6 45	46,45	540	46	3233	4,4
	19h	59.	561	49	3282	3,9
13. X.	6 45	70,45	971	46	3328	4,1

Denselben Versuch hat Anten gemacht und zwar mit einem erwachsenen Manne.

I. Versuch von Anten: Versuchsperson 27 ½ J. alt, seit Abend vorher nüchtern, nimmt nach vorheriger gründlicher Entleerung der Blase 7h morgens 0,5 K.J. in 50 ccm Wasser gelöst. Um 9 Uhr 2 Tassen Milchkaffee, zwei Butterbrote, 2 Eier. Der Harn wurde, soweit möglich, Stunde für Stunde entleert und untersucht. Die Versuchsergebnisse sind folgende:

1. Versuch.

Stunden	Harnmenge in ccm	mg	Proz. d. eingeführten Menge von Jodkali
1	121	13,3	266
2	106	16,0	388
3	168	25,3	5,06
4	59	25,4	5,08
5	50	21.0	4,20
6	78	20,0	4,00
7	144	17,2	3,44
8	119	17,8	3,56
9	92	16,9	3,38
10	88	16,0	3,20
11	70	12,6	2,52
12	75	11,6	2,32
13	86	11,6	2,32
14	100	12,0	2,40
15	79	0,5	1,90
16—17	130	14,0	2,80
18—23	300	36,0	6,12
24	59	5,0	1,00
Während des 1. Tages		296,7	59,34
25	83	4,2	0,84
26	77	2,7	0,54
27	103	3,6	0,72
28	92	3,1	0,62
29	59	1,8	0,36
30—33	400	6,4	1,28
34—38	800	6,0	1,20
39—41	195	0,5	0,10
42	65	0,0	0,00

Die Zahlen zeigen, daß der Höhepunkt der Schilddrüsenausscheidung 3 Stunden nach der Einnahme liegt. Von da ab nimmt die stündliche ausgeschiedene Jodmenge regelmäßig ab. Nach 42 Stunden ist kein Jod mehr im Harn nachweisbar. Die Gesamtausscheidung beträgt 0,3250 Jodkali = 65 % der eingeführten Menge. Hiervon hat der größte Teil (0,2140 = 42,80 %) bereits in den ersten 12 Stunden den Körper verlassen, sodaß in den nächsten 24 Stunden nur noch 0,1081 zur Ausscheidung gelangen.

II. Versuch von Anten: Versuchsperson 28 Jahre alt, nimmt nüchtern nach vorheriger Entleerung der Blase morgens 8 Uhr 0,5 mg Jodkali in 50 ccm Wasser. Frühstück um 9 Uhr: 2 Tassen Kaffee ohne Zuspeise. Den Verlauf der Ausscheidung zeigen die folgenden Zahlen:

Stunden	Harmenge ccm	mg	Proz. d. eingeführten Menge
1	140	35,4	7,08
2	60	34,2	6,84
3	35	26,1	5,22
4	80	24,0	4,80
5	75	23,3	4,66
6	75	23,1	4,62
7	60	19,4	3,88
8	40	17,5	3,50
9	30	12,6	2,52
10	60	12,6	2,52
11	55	9,9	1,98
12—16	450	42,8	8,56
17—24	320	25,6	5,12
Während des 1. Tages		307,5	61.30
25	90	5,4	1,08
26	85	4,0	0,80
27	35	3,1	0,60
28	50	2,9	0,58
29—30	180	5,4	1,08
31	70	1,8	0,36
32	60	0,9	0,18
33	70	0,5	0,10
34—36	150	1,4	0,28
37	67	0,0	0,00
Während des Versuches		332,9	66,36

Hier findet sich der höchste Stundenwert bereits in der ersten Stunde; von da an allmähliche und regelmäßige Verminderung der stündlich ausgeschiedenen Mengen bis zur 37. Stunde. Während der ersten 12 Stunden haben 2466, also fast die Hälfte des eingeführten Jodes den Organismus verlassen, In den nächsten 24 Stunden sind dann noch 0,0683 = 66,360%

im Harn gefunden worden, also ungefähr gleichviel wie in dem ersten Versuch.

Aus diesen Versuchen kann man schließen, daß nach einer Jodgabe von 0,5 mg die Ausscheidung innerhalb 40 Stunden erfolgt und die höchste stündliche Ausscheidung 2.—3. Stunde stattfindet.

Nach anderen Autoren erfolgt die Jodausscheidung je nach der eingenommenen Menge von Jodkali. So erfolgt nach Roux die Jodausscheidung 75 Stunden nach der Einnahme von 3 gr. Stumpf untersuchte gleichzeitig die Ausscheidung in der Milch und im Harn bei zwei Frauen, die 4 Tage lang täglich 4 gr Jodkalium in vier gleichmäßig verteilten Gaben erhalten hatten Bereits am 2. Tage nach der letzten Dosis waren Urin und Milch jodfrei, sodaß die Ausscheidung nur 24 Stunden gedauert hatte. Hecker fand bei gesunden Menschen nach Einfuhr von 0,25 gr Jodkalium eine kürzeste Dauer der Ausscheidung mit 29 Stunden, eine längste mit 55 Stunden, im Mittel also mit 42 Stunden.

Technik der Jodanalyse.

Zur Bestimmung des Jodes im Harn und in den Organen ist es notwendig zunächst sämtliche organische Verbindungen in denen das Jod teils organisch, teils anorganisch verteilt ist, vollkommen zu zerstören. Dies erreicht man durch Veraschen der Substanz in eisernen Schalen bei möglichst niederer Temperatur. Um die Flüchtigkeit des Jodes weitgehendst herabzusetzen, setzt man 20—30 Tropfen gesättigte Pottaschelösung zu. Dadurch werden einerseits die Fette verseift und die Veraschung befördert, andererseits wird das Jod in Jodkalium übergeführt, wodurch Verluste durch Verdampfen vermieden werden. Die fettreicheren Organe werden erst am Rückflußkühler mit alkoholischer Kalilauge vorbehandelt. Ist die Veraschung soweit fortgeschritten, daß der Schaleninhalt sich als schwarzes, trockenes Pulver zeigt, wird der Vorgang unterbrochen. Man spült mit Aqua dest. aus, filtriert und verbrennt das Filter mit der Kohle gesondert in der Schale. Dann wird das Filtrat, das den größten Teil des Jodes als

Jodkalium enthält, auf die Filterasche gegossen und zur Trockene eingedampft. Im weiteren Verlauf der Analyse wird von der Tatsache Gebrauch gemacht, daß Jodkalium in Alkohol löslich, Pottasche dagegen unlöslich ist. Die Asche wird mit einigen Tropfen Aqua dest. zu einem dicken Brei verrührt und mit Aethylalkohol unter dauerndem Reiben mit einem Glasstöpsel extrahiert. Nach einiger Zeit gießt man in eine Nickelschale die klare alkoholische Lösung vom Jodkali ab, zieht abermals mit Alkohol aus, gießt wieder ab und wiederholt das Verfahren noch zwei bis dreimal. Die in der Nickelschale gesammelten Auszüge werden mit 5 bis 10 Tropfen Pottasche versetzt und zur Trockene verdampft. Um die etwa noch vorhandenen organischen Verbindungen zu zerstören, erhitzt man die Nickelschale bis zur beginnenden Rotglut. Nun extrahiert man den Inhalt der Nickelschale in gleicher Weise und sammelt die Auszüge in einer Platinschale, dampft ohne Zusatz von Pottasche ein und erhitzt ganz vorsichtig in der entleuchteten Flamme des Bunsenbrenners. Die Schale darf nicht zum Glühen kommen. Darauf wird sie mit zweimal 0,3 ccm Aqua dest. in einem Kolorimeterröhrchen ausgespült. Zu diesem wird das Jod mit 2 Tropfen Schwefelsäure, 3 n. und 2 Tropfen Natriumnitratlösung 0,5 % ig. freigemacht und in 0,015 ccm Chloroform durch Schütteln gelöst. Durch Zentrifugieren des Röhrchens sammelt sich die Jodchloroformlösung in Form eines violett gefärbten Tropfens unter der farblosen Lösung. Durch Vergleichung der Intensität der Farbe des Analysenröhrchens mit in gleicher Weise vorbereiteten Teströhrchen, die bekannte Jodmengen enthalten, läßt sich die Jodmenge ermitteln. Bei Mengen über 5 Gamma wird die kolorimetrische Bestimmung ungenau. In diesem Falle wird das Jod titriert. Durch Oxydation mit Bromwasser führt man es in Jodsäure HJO_3 über, vertreibt das überschüssige Brom durch Kochen, versetzt mit überschüssigem Jodkali und frisch bereiteter Stärkelösung und titriert mit Natriumthiosulfatlösung n/500 bis zum Farbenumschlag von blau in farblos.

Gemäß der Reaktionsgleichung:

$$HJO_3 + 5\,HJ = 3\,J_2 + 3\,H_2O.$$

Ist das auf $Na_2S_2O_3$ bezogene Resultat mit 6 zu dividieren.

Die biologische Wirkung der Röntgenstrahlen.

Für die Bestimmung des Jodgehaltes des Harnes und der Organe nach einer Bestrahlung ist eine kurze Besprechung über die Röntgenstrahlen, ihre Wirkung auf das Gewebe, über die Dosierung und das Erythem notwendig.

Die Röntgenstrahlen entstehen dort, wo Kathodenstrahlen auf festen Körper fallen. Besonders wirksame Röntgenstrahlen erhält man, wenn Kathodenstrahlen auf Platin, Iridium oder Tantal fallen. Die Röntgenstrahlen erregen Fluoreszenz, sind photographisch wirksam, ionisieren die Luft und besitzen Wärmewirkungen. Sie sind durch magnetische und elektrische Kraft nicht ablenkbar. Besonders wichtig ist ihre Eigenschaft feste (auch undurchsichtige) Körper zu durchdringen. Die von den Strahlen ausgelösten Veränderungen am lebenden Gewebe werden vielfach nicht unmittelbar nach der Bestrahlung sichtbar, sondern allmählich nach Ablauf eines sehr verschieden langen Zeitraumes; ihr Verlauf erstreckt sich meist auch über längere Zeit, über Stunden, Tage und Wochen. Während dieser Zeit rufen die unter der Bestrahlung entstehenden Zellveränderungen zweifellos bereits eine Reaktion im Organismus hervor, die sowohl lokaler wie allgemeiner Natur sein können, in letzterem Falle verursacht durch die in die Zellzirkulation geratenen Produkte des Zellzerfalls. Diese Reaktionen sind für die Strahlenwirkung nicht charakteristisch, da sie mit der Natur des auslösenden Agens, der strahlenden Energie nichts zu tun haben, sie gleichen vielmehr Reaktionen, die der Zellzerfall jedes Ursprunges im Körper erzeugt. (Heineke.)

Jede lebende Zelle und jedes Gewebe kann bei genügender Dosis durch Strahlen der Röntgenröhre beeinflußt und abgetötet werden. Eine Elektivität der Strahlenwirkung in dem Sinne, daß nur bestimmte Zellen beeinflußt werden, gibt es nicht. Die Art und Weise, wie die Zellen auf die Bestrahlung reagieren, ist aber

von zwei Faktoren abhängig: 1. von der absorbierten Strahlendosis und 2. von der spezifischen Empfindlichkeit der betreffenden Zelle.

Was zunächst den zweiten Punkt betrifft, so kann es keinem Zweifel unterliegen, daß gleiche Strahlendosen auf verschiedene Zell- und Gewebsarten äußerst verschieden wirken. Jede Zellform besitzt den Strahlen gegenüber eine ganz bestimmte Empfindlichkeit, die es bedingt, daß sie auf gewisse Strahlendosen anders reagiert als andere Zellen. (Heineke.)

Man unterscheidet zwei Arten von Veränderungen nach Röntgenbestrahlung, eine progressive und eine regressive. Bei der ersten kann man im Anfang nach der Bestrahlung eine deutliche Wachstumsförderung erzielen. So sahen Roos und Krüger an Erbsenkeimlingen, bei Anwendung stark filtrierter Strahlenmengen die unfiltriert in gleicher Sabouranddosis Hemmung erzeugten, deutliche Wachstumsförderung, ebenso Halberstätter und Simons bei geeigneter schwacher Dosis an vorgekeimtem Weizen. „Auch bei Dosen die einen Wachstumsstillstand herbeiführen, macht sich häufig vorher ein kurzes Reizstadium bemerkbar. Bei strahlenempfindlichen Objekten oder bei sehr hohen Dosen läßt sich allerdings dieses Verhalten nicht beobachten.“ Sierp sah bei Beobachtung des keimenden Scheitelpunktes von Haferpflänzchen, daß nach kurz dauernder Röntgenbestrahlung sehr schnell, schon nach 10 Minuten eine Wachstumsförderung einsetzte, die in den ersten 4 Stunden sein Maximum erreicht hat, dann aber in eine Wachstumshemmung überging. Weit wichtiger und häufiger als die Reizwirkungen sind die nach der Bestrahlung auftretenden regressiven Veränderungen, die, wenigstens soweit sie histologisch nachweisbar werden, meist mit dem Zelltod enden.

Die schädigende Wirkung der Strahlen ist vielfach an Pflanzen studiert worden, so von Körnicke, Schwarz, Wetterer u a. Alle Autoren haben mit der Dosis zunehmende Schädigung festgestellt und das Zurückbleiben im Wachstum bei mittleren, das Aufhören des Wachstums und das Absterben der Pflanzen bei

höheren Dosen, das Verwelken der Blätter, vorzeitigen Laubabfall usw. nachweisen können. Histologisch findet sich eine Schädigung vor allem an den in Teilung begriffenen Zellen des Vegetationspunktes, dessen Chromosomen verklumpen und zerfallen. (Casemir). Auch bakterielle Kulturen sind vielfach zu solchen Versuchen herangezogen worden (Bayreuther) u. a., weil man früher hoffte, bakterielle Erkrankungen beim Menschen durch Abtötung der Bakterien im Körper, beeinflussen zu können. Diese Untersuchungen haben ergeben, daß eine entwicklungshemmende und -abtötende Wirkung auf Kulturen nur mit sehr hohen, für therapeutische Zwecke nicht in Betracht kommenden Dosen zu erzielen ist; die einzelnen Bakterien verhalten sich anscheinend etwas verschieden gegenüber der Strahlung, zeigen aber ausnahmslos einen auffallend geringen Grad von Strahlenempfindlichkeit; die therapeutische Abtötung der Bakterien im Gewebe ist noch ganz aussichtslos. (Heinecke).

Wo bakterielle Erkrankung durch Röntgenstrahlen günstig beeinflußt werden, wie wir das bei der Tuberkulose, der Aktinomycose und subakuten Eiterungen sehen, ist die Erklärung nicht in der Abtötung der Bakterien, sondern in anderen Vorgängen, dem Freiwerden von Abwechselstoffen durch Zerfall weißer Blutzellen oder der Anregung von Bindegewebswucherung zu sehen. (Heinecke).

An höheren Tieren und beim Menschen zeigt sich die schädigende Wirkung der Strahlen bei höheren Dosen im Absterben der durch die Strahlen getroffenen Zellen, oder, wenn der Gesamtkörper bestrahlt wird, in der Vernichtung des Lebens infolge Zerstörung lebenswichtiger Zellen und Organe. (Heinecke). Vermutlich wird sowohl der Kern wie das Protoplasma von den Strahlen beeinflußt, doch muß auch die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, daß die Kernveränderungen die Folge einer Kernzerstörung sind. (Heinecke.)

Die experimentellen Untersuchungen sprechen grundsätzlich dafür, daß die Strahlenwirkung stets in erster Linie eine Kernwirkung ist und daß die Strahlen über-

haupt ganz allgemein am Zellkern und zwar an seiner Chromatinsubstanz angreifen.

Hier ist es zweckmäßig, kurz auf die Frage der Dosierung der Röntgenstrahlen und des Röntgen-Erythems einzugehen. Es mag genügen, im Zitate die entsprechenden Definitionen von Keller anzuführen: „Dosieren heißt, von einem Agens, in unserem Falle von einer biologisch wirksamen Strahlung, die in verschiedenen Mengen verschiedene Wirkungen hat, bewußt die Menge zu verabfolgen, von der man die gewünschte Wirkung kennt und erwartet. Die Wirkung kennzeichnet also die Dosis und das Verhältnis mit der sich die Wirkung zu einer Veränderung der Dosis wandelt, bestimmt den nötigen Grad der Genauigkeit der Dosierung." „Eine Dosierung setzt also mindestens eine ausgesprochene und ausgeprägte Wirkung der zu dosierenden Strahlung voraus; sind mehrere Wirkungen vorhanden, so bestimmt die hervorstechendste und mittelbarste, die am schnellsten im Verhältnis zu den Dosen ansteigt und am ehesten toxische Grade annimmt, die Dosiswahl wenigstens nach den oberen Grenzen hin. Bei den ultravioletten Strahlen wie bei den Röntgenstrahlen ist diese Wirkung die als Wirkungsmaß angenommen wird, bekanntlich meist eine Hautentzündung bestimmter Stärke, das Erythem". (Keller).

Jodgehalt der Organe und des Harns eines bestrahlten Kaninchens.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der jodanalytischen Untersuchungen am Harne und an den Organen weiblicher normal ernährter Kaninchen beschrieben werden, deren Schilddrüse zum Zwecke unseres Experimentes röntgenbestrahlt worden war. Die Ausscheidungsmenge und der Jodgehalt des Harns beim ersten Versuchstiere geht aus nachstehender Tabelle hervor.

Jodgehalt vor der Bestrahlung.

Versuchstag	Gesamtmenge ccm	Untersuchte Menge	Gesamt-Gamma	Gamma %
1. XII.	220	100	1,1	0,5
1. „	215	100	4,3	2,0
2. „	500	100	1,5	0,3
3. „	150	100	0,8	0,5
4. „	225	100	2,0	1,3
5. „	500	75	14,0	2,0
6. „	150	100	4,5	3,0
6. „	140	100	1,0	0,7
7. „	305	100	3,0	1,0
8. „	170	100	0,5	0,3
9. „	270	100	0,8	0,3
10. „	375	100	1,0	0,5
11. „	200	100	1,0	0,5
12. „	275	100	6,8	2,5
13. „	85	85	10,5	10,5
14. b	140	100	0,7	0,5
Mittelwert	245		4,7	1,9

Nach einer Bestrahlung am 15. XII. 1927 mit einer Erythemdosis wurde folgender Jodgehalt des Harns gefunden:

	Gesamtmenge ccm	Untersuchte Menge	Gesamt-Gamma	Gamma %
1. Vers.-Tg.	140	100	0,7	0,5
2.	70	70	0,8	0,5
3.	50	50	0,5	1,0
4.	65	65	0,3	0,5
5.	180	60	1,2	0,7
6.	125	120	0,5	0,4
7.	110	110	0,7	0,7
8.	75	75	1,0	0,1
Mittelwert	104		0,7	0,5

Vergleicht man die Harnausscheidung vor und nach der Bestrahlung, so zeigt sich nach der Röntgenbestrahlung neben einer Verminderung der Gesamtharnausscheidung eine auch im prozentualen Jodgehalte des Harns deutlich sichtbare Verminderung der durch den Harn ausgeschiedenen Jodmenge. Nach diesem Versuch wurde das Kaninchen noch zweimal bestrahlt und zwar das zweite Mal 9 Tage nach der ersten Bestrahlung

mit 3 Erythemdosen und das dritte Mal 18 Tage nach der ersten Bestrahlung mit zwei Erythemdosen. Der Jodgehalt ist auf der folgenden Tabelle zu sehen:

Harnjodgehalt nach der Bestrahlung mit 3 Erythemdosen am 21. XII. 1927.

	Gesamtmenge	Untersuchte Menge	Gesamt-Gamma	Gamma %
1. Vers.-Tg.	60	60	0,5	0,8
2.	185	85	0,7	0,4
3.	360	100	2,1	0,6
4.	180	70	0,8	0,4
5.	195	70	1,1	0,6
6.	45	45	0,3	0,7
7.	155	100	1,2	0,8
8.	125	100	0,6	0,5
Mittelwert	192		1,0	0,7

Harnjodgehalt nach der Bestrahlung mit 2 Erythemdosen am 30. XII. 1927.

1. Vers.-Tg.	50	50	0,5	1,0
2.	325	100	4,0	1,2
3.	235	100	1,2	0,5
4.	150	100	1,5	1,0
5.	75	75	0,8	1,0
Mittelwert	167		1,6	0,9

Insgesamt wurde also die Schilddrüse dieses Kaninchens dreimal in kurzen Zwischenräumen röntgenbestrahlt. Einen Tag nach der letzten Bestrahlung wurde dem Versuchstiere eine Menge von 3 Gamma Jod pro Gramm Lebendgewicht per os mittels Schlundsonde eingegeben. Das Kaninchen hat 2700 g gewogen und hat demgemäß insgesamt 8100 Gamma Jod bekommen. 24 Stunden später wurde das Tier durch Nackenschlag getötet. Die Organe wurden dem frisch getöteten Körper entnommen und nach der früher beschriebenen Methode auf ihren Jodgehalt untersucht.

Vergleich des Jodgehaltes in Organen normaler Kaninchen (Mittelwerte nach Maurer und Ducrue) und des 1. Versuchstieres nach Eingabe von 3 Gamma Jod pro Gramm Lebendgewicht.

Organ	Mittelwert der Normaltiere vor der Jodgabe Gamma Jod	nach der Jodgabe Gamma Jod
Schilddrüse	15,800	12,300
Ovar	700	500
Uterus	100	43
Tube	75	54,1
Milz	70	37,6
Gland. Submax	65	—
Haare	30	141
Herz	20	24,4
Niere	20	253
Nägel	15	—
Leber	9	25,0
Haut	9	7,0
Lunge	9	—
Gehirn	8	36
Fett	3	—
Galle	40	44,4
Blut	30	52

Beim Vergleich dieser beiden Tabellen findet sich, daß nach einer Jodgabe von 3 Gamma Jod pro Gramm, die das Versuchstier 24 Stunden vor dem Tode bekommen hat, der Jodgehalt in den Organen sich trotz der vorangegangenen Schilddrüsenbestrahlung wesentlich vermehrt hat.

Ein histologisches Präparat von der Schilddrüse wurde gemacht und die Untersuchung ergab einen normalen Befund.

Nachdem wir bei dem ersten Versuch keine Veränderungen in der Schilddrüse erzielen konnten, haben wir den gleichen Versuch auf andere Weise wiederholt. Für diesen Zweck wurde ein zweites Kaninchen genommen. Das Tier ist unmittelbar nach einer Bestrahlung mit zwei Erythemdosen verendet. Die Organe wurden herausgenommen und fanden sich die folgenden Veränderungen: Milz grün-blau gefärbt; Dünn- und Dickdarm stark aufgebläht.

Das dritte Kaninchen wurde in der Zeit zwischen 25. II. 1928 und 20. IV. 1928 röntgenbestrahlt und zwar jede Woche zweimal, je mit $^1/_2$ Erythemdosis. Nach

dieser Bestrahlung wurde dem Tiere mittels Schlundsonde eine Jodgabe von 10 Gamma Jod pro Gramm in Form von Jodkali eingegeben. Das Tier wog 2150 g, im Ganzen hat es also 21 500 Gamma Jod bekommen. 24 Stunden später wurde es durch Nackenschlag getötet.

Das histologische Präparat der Schilddrüse wies starke Vermehrung des interstitiellen Gewebes und eine gewisse Verminderung des Kolloidgehaltes gegenüber der Norm auf.

Noch zu sagen ist, daß diese drei Kaninchen im Ganzen mit 4 M.A 175 K.V. und Filterung 3 mm Aluminium röntgenbestrahlt wurden.

Nach der Jodgabe:

	3 Kaninchen	Mittelwert der Vers.-T. nach einer von 10 Gamma Jod pro Gramm (Maurer)
Organe	Gamma %	Gamma %
Schilddrüse	33 500	57 000
Ovar	103	260
Uterus	565	405
Tube	685	85
Milz	71	160
Gland. Submax.	425	115
Haare	205	15
Herz	224	90
Niere	645	250
Nägel	—	650
Leber	144	140
Haut	358	1330
Lunge	480	205
Gehirn	34	15
Fett	18	80
Galle	80	305
Blut	925	590

Vergleicht man das Ergebnis der jodanalytischen Untersuchung an den Organen derjenigen Tiere, welche bei normaler Schilddrüse 24 Stunden die vor der Tötung je 10 Gamma Jod pro Gramm Lebendgewicht erhalten haben, mit denjenigen, welche sich nach gleichartiger Jodgabe bei einem Kaninchen ergaben, dessen Schilddrüse in der Vorperiode mehrmals röntgenbestrahlt worden war, so ergibt sich folgendes:

Die Schilddrüse des röntgenbestrahlten Kaninchens weist einen geringeren Jodgehalt auf, als bei den nicht bestrahlten Kaninchen im Mittelwerte sich gefunden hatte, doch zeigen die prozentualen Jodgehalte der normalen Kaninchen weitgehende Differenzen. Der prozentuale Jodgehalt in den inneren Organen unseres Versuchstieres ist mit Ausnahme der Milz und Leber stets höher als er sonst gefunden wurde. Auffallend ist, daß der Jodgehalt der Haut bei unseren Versuchstieren wesentlich schwächer war, als bei den normalen Tieren nach gleichartiger Jodgabe. Der prozentuale Jodgehalt des Blutes ist in unserem Falle fast auf das Doppelte erhöht.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Die Jodausscheidung im Harne eines normalen Kaninchens wurde während 14 Tage fortlaufend beobachtet. Es ergab sich, daß die Gesamtausscheidung durch den Harn in verhältnismäßig engen Grenzen schwankt. Die Werte der Gesamttagesausscheidung von Jod liegen zwischen 0,7 und 14 Gamma. Der Mittelwert liegt bei 4,7 Gamma. Der prozentuale Jodgehalt des Harnes schwankt in engeren Grenzen zwischen 0,5 Gamma % und 3,0 Gamma %. Sein Mittelwert beträgt 1,0 Gamma %.

2. Nach Röntgenbestrahlungen der Schilddrüse des Kaninchens nimmt die Gesamtmenge des ausgeschiedenen Harnes auffallend ab. Ob dies durch die Röntgenbestrahlung zu erklären ist, oder ob langer Aufenthalt des Versuchstieres im Stoffwechselkäfig eine Rolle spielt. bleibt unentschieden. Auffallend ist aber, daß bei Untersuchungen des Harnes nach den Bestrahlungen sowohl der Gesamtgehalt des Harnes an Jod wie auch der prozentuale Jodgehalt des Harnes sich wesentlich vermehrt hat.

3. Die Untersuchungen des Jodgehaltes in den Organen eines Kaninchens, welches im Laufe von vier Wochen wöchentlich zweimal mit je ½ Erythemdosis an seiner Schilddrüse röntgenbestrahlt worden war,

ergibt, daß mit Ausnahme der Schilddrüse in fast allen inneren Organen eine Steigerung der Fähigkeit zu Retention peroral eingegebenen Jodes stattgefunden hat.

Es sei mir gestattet, Herrn Geheimen Medizinalrat Professor Dr. Carl Seitz für die liebenswürdige Übernahme des Referates, Herrn Dr. Ernst Maurer für die freundliche Überlassung des Themas, sowie Durchsicht der Arbeit ergebenst zu danken.

Literatur-Verzeichnis.

Anten: Über den Verlauf der Ausscheidung des Jodkali im menschlichen Harn. Arch. f. exp. Path. Bd. 48, S. 331. 1902.

Aesbacher, Biedl: Innere Sekretion, 1913. 2. Aufl., I. Teil, S. 320.

Baumann: Über das normale Vorkommen des Jodes im Tierkörper. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 21, S. 319. 1895/96.

Baumann: Über die Thyreoidea. M. m. W. Bd. 43, Nr. 14. 1896.

Blum u. Grützner: Studien zur Physiologie der Schilddrüse. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 85, S. 429. 1913.

Fellenberg: Untersuchungen über d. Jodstoffwechsel. Biochem. Zeitschr. Bd. 142, S. 246. 1923.

Fukushima: Zur Frage der Funktion der Schilddrüse in Bezug auf den Jodstoffwechsel.

Lechar: Physik.

Slauck: Vom Jod im Verwendungsbereich der inn. Medizin.

Sturm: Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 147. 1925.

Veil: Zur Kenntnis des Jodstoffwechsels.

Maurer: Zur Kenntnis des Jodes als biogenes Element. XIII.

Ducrue: Biochem. Zeitschr. Bd. 193, H. 4—6.

Lebenslauf.

Ich, Theodor Boris Dramoff, wurde am 18.V.1904 als Sohn des Arztes Dr. Boris Dramoff zu Baltschik (Dobrudja) geboren.

Besuchte die erste Volksschulklasse in meiner Heimatstadt.

Da im Herbst 1910 mein Vater zwecks Spezialisierung nach Berlin übersiedelte, besuchte ich bis zum Ausbruch des Balkankrieges (bis cr. Frühjahr 1912) die dortige Volksschule.

Hernach ließ sich mein Vater in Varna nieder, ich besuchte von dort ab das Progymnasium, die Realschule und absolvierte 1923 das dortige halbhumanistische Gymnasium.

Mein ganzes medizinisches Studium war ich in Deutschland und zwar das 1. Semester in Würzburg, die übrigen in München.

Im Frühjahr 1926 bestand ich das Physikum und im Sommer 1928 unterzog ich mich dem Staatsexamen.